

Année 19

N°

503

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

Par

Madame BUC née CARON Marie-Hélène

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 29 Mai 1935 à BREST (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le

1962 1962

L'HEREDITE

DANS L'ATHEROSCLEROSE CORONARIENNE CHEZ L'HOMME

Etude clinique et Biologique.

Président: Monsieur J. LENEGRÉ

Professeur.

Année 19

N°

T H E S E
pour le
D O C T O R A T E N M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

Par

Madame BUC née CARON Marie-Hélène
Externe des Hôpitaux de Paris
Née le 29 Mai 1935 à BREST (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le

19

L'HEREDITE
DANS L'ATHEROSCLÉROSE CORONARIENNE CHEZ L'HOMME
Etude clinique et Biologique

Président : Monsieur J. LENEGRÉ
Professeur.



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

I.10.1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.)
Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.)
Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.)
Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.),
Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.),
Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.),
Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE.

I. -- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof. à titre personnel) ..	ETTORI (J.)
" " (Prof. à titre personnel) ..	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof. à titre personnel) ..	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin)	N
Cliniques chirurgicales ... (Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
(Pitié)	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P.)
(Tenon)	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) .	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
(Broussais)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)

Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades) ...	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
(Boucicaut)	LENEGRE (J.)
(Broussais)	SOULIE (P.)
(Cochin)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales	(Cochin)
(Hôtel-Dieu)	BROUET (G.)
(Pitié)	BARIETY (M.)
(St-Antoine)	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque)
	Foch (Suresnes) .
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul) .	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades) ...	LELONG (M.)
	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	
	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine) .	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
" (Prof. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) ...	SEZE (S. de)

Hydrologie	CORNET (A.)	!	Pathologie	(CROSNIER (J.)
Hygiène	(BOYER (J.)	!	expérimentale ..	(HARTMANN (L.)
	(Pr. s Ch.	!		(LOEPER (J.)
	(GORRE-HURST	!		(MAURICE (J.)
	((Mme L.)	!		(RICHET (G.)
Maladies		!		(AUSSANNAIRE (M)
infectieuses ..	(BASTIN (R.)	!		(BOUR (H.)
	(DUPONT (V.)	!		(BOUVIER (J.)
	(DEROBERT (L.)	!		(BOUVRAIN (Y.)
	(Pr. s. ch.	!		(BRICAIRE (H.)
Médecine légale	(HADENGUE (A.)	!		(BRISSAUD (H.)
	(FOURNIER (E.)	!		(BROCARD (H.)
	(GUENIOT (M.)	!		(BUGE (A.)
		!		(CASTAIGNE (P.)
Médecine du		!	Pathologie	(m. conf.
travail	(ALBAHARY (C.)	!	médicale	(CATINAT (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)	!		(CONTAMIN (F.)
	(GRANJON (A.)	!		(COURY (C.)
	(HERVET (E.)	!		(FREZAL (J.)
	(LE LORIER (G.)	!		(HOUSSET (E.)
Obstétrique ...	(MORIN (P.)	!		(LAROCHE (Cl.)
	(MUSSET (R.)	!		(LESOBRE (R.)
	(ROBEY (M.)	!		(MACREZ (C.)
	(THOYER-	!		(NICK (J.)
	(ROZAT (J.)	!		(PEQUIGNOT (H.)
		!		(Pr. s. ch.
Ophthalmologie .	(BREGEAT (P.)	!		(ROYER (P.)
	(SARAUX (H.)	!		(WOLFROMM (R.)
	(JUDET (R.)	!	Pédiatrie-	(JOSEPH (R.)
Orthopédie	(RAMADIER (J.)	!	Puériculture ...	(MANDE (R.)
		!		(MOZZIGONACCI (P)
Oto-rhino-		!		(POLONOVSKI (G.)
Laryngologie ..	DEBAIN (J.)	!		(ROSSIER (A.)
Parasitologie .	CHABAUD (A.)	!	Pharmacologie ..	(BOISSIER (J.)
	(BARCAT (J.)	!		(LECHAT (P.)
	(BINET (J.-P.)	!	Physiologie	DEJOURS (P.)
	(CAUCHOIX (J.)	!		(GOUGEROT (L.)
	(CHATELIN (C.-L.)	!	Physique	(m. conf.
	(DUBOST (Ch.)	!	médicale	(Pr. s. ch.
	(DUBOST (Cl.)	!		(KELLERSHOHN
Pathologie	(FAUREL (J.)	!		
chirurgicale ..	(FLABEAU (F.)	!	Pneumo	
	(GERMAIN (A.)	!	phtisiologie ...	KREIS (B.)
	(LOYGUE (J.)	!	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	(MERCADIER	!	Psychiatrie	
	(PERROTIN (J.)	!	infantile	DUCHE (D.)
	(ROBERT (H.)	!	Rhumatologie ...	DELBARRE (F.)
	(THOMERET (G.)	!	Stomatologie ...	(CERNEA (P.)
Pathologie		!		
exotique	SCHNEIDER (J.)	!		

Stomatologie ... (CHAPUT (Mme A.) !Thérapeutique . (CHASSAGNE (P.)
 (m. c. agr. ! (LAMOTTE (M.)
 (GRELLET (M.) !Urologie QUENU (L.)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
 CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 à titre permanent.

MM.

MM.

Anatomie	(DEBEYRE	! Clinique	(GRASSET (J.)
	(ABOULKER (P.)	! obstétricale...	(MAYER (M.)
	(AMELINE (A.)	! Clinique	(RAVINA (J.)
	(Pr. s. ch.	! Clinique	(DESVIGNES (P.)
	(HUGIER (J.)	! ophtalmologique	(OFFRET (G.)
Clinique	(OLIVIER (C.)	! Clinique oto-	
chirurgicale ...	(PADOVANI (P.)	! rhino-laryngo-	
	(POILLEUX (F.)	! logique.....	MADURO (R.)
	(ROUX (M.)	! Clinique pédia-	
	(VERNE (J-M.)	! trique et	
	(DOMART (A.)	! puériculture ..	LAPLANE (R.)
Clinique	(PERRAULT (M.)	! Cl. Psychiatrique	BARUK (H.)
médicale	(RAMBERT (P.)	! Cl. urologique.	KUSS (R.)
	(THIEFFRY (S.)	! Médecine légale	GAULTIER

IV. PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES
 ETRANGERES

Bactériologie HAUDUROY (P.)
 Pr. s. ch.
 Pathologie chirurgicale RUDLER (J.)
 Pr. s. ch.

V. CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE (BOLTANSKI (E.)
 (LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
 (Mme BEURLAND (H.)
 Secrétaires Mlle CHAINTREUIL (G.)
 (Mme ROCHE (L.)
 Conservateur en Chef M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle DUMAITRE (P.)
 (Mme CONTET (J.)
 (Mme FORGET (F.)
 Bibliothécaires Mlle LAURENT (H.)
 (Mlle LE NOIR (G.)
 (Mlle QUIEVREUX (E.)

- 7 -

A . M E S P A R E N T S

A M O N M A R I

A M O N F I L S

A Monsieur le Professeur J. LENE GRE

Professeur de la Clinique médicale de l'Hôpital Boucicaud.
qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse effectuée
dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur J. L. BEAUMONT

Médecin des Hôpitaux,
qui a choisi et guidé ce travail, et qui, par sa sollicitude et son
aide efficace, m'a encouragée dans la voie que j'entreprends.

Je le prie de trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A tous les collaborateurs du laboratoire de Monsieur le
Docteur BEAUMONT,
qui ont pris une large part à ce travail, avec mes remerciements.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX,

Monsieur le Docteur BERARD

Monsieur le Docteur GUENIN

Monsieur le Professeur MOLLARET

Monsieur le Professeur BASTIN

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Docteur de GRACIANSKY

Monsieur le Professeur LELONG

Monsieur le Docteur VIALATTE:

Monsieur le Docteur MATHIVAT

Monsieur le Docteur GERBAUX

Les manifestations cliniques de l'athérosclérose coronarienne chez l'homme justifient, par leur fréquence et leur gravité, l'intérêt que cliniciens, biologistes, généticiens et statisticiens, sans compter le public lui-même, portent à l'athérosclérose.

Fréquence croissante: En effet, selon de nombreuses statistiques faites dans les pays européens de l'Ouest et aux Etats Unis, le nombre de cas a quintuplé entre 1930 et 1950. Et cette fréquence fait de la maladie coronarienne la responsable du tiers des cardiopathies et maladies vasculaires.

Gravité: Car si dans ces mêmes pays les maladies cardiovasculaires viennent en tête de la mortalité générale, parmi celles-ci l'athérosclérose coronarienne détermine beaucoup plus de décès que les autres cardiopathies. Encore faut-il tenir compte, dans les chiffres donnés par les statistiques, du manque de précision sur le diagnostic de la mort donné par l'état civil, si bien que certaines statistiques ont une signification par défaut (Lenègre, 10). Mais, globalement, la maladie coronarienne constitue la cause du 1/6 de la mortalité générale.

Du point de vue anatomique, cette maladie résulte de la sténose ou de l'occlusion de gros vaisseaux coronariens par le processus athéromateux, avec ou sans thrombose fibrinocruorique surajoutée.

Elle provoque une cardiopathie ischémique dont les manifestations cliniques majeures sont de 3 types: crise angineuse, infarctus du myocarde, mort subite.

Ces manifestations sont en fait tardives et non obligatoires dans l'évolution du processus atheroscléreux; les plaques d'athérome coronarien apparaîtraient en effet dans le cours de la troisième décade de la vie chez la plupart des humains. Or, ce n'est que chez certains individus, et vers la cinquantaine chez l'homme, plus tardivement chez la femme, que les manifestations cliniques vont apparaître.

On est alors amené à se demander si cette différence d'évolution ne dépend pas de certains facteurs héréditaires ou acquis. A ce jour de nombreuses corrélations ont déjà été établies. Toutefois les facteurs étiologiques ou prédisposants ne sont pas tous bien connus, ils sont nombreux et interfèrent probablement les uns avec les autres.

Citons ici:

- L'âge mûr, puisque près de 90% des cas commencent entre 40 et 70 ans.

- Le sexe masculin: avant 45 ans les "malades coronariens" sont surtout des hommes. Cette prédilection s'atténue avec l'âge et les deux sexes sont presque également atteints à partir de 60 ou 70 ans. Les sujets hyperandroïdes sont plus volontiers touchés, de même que les femmes précocement ménopausées.

- Le diabète sucré, le myxoedème, l'hypertension artérielle.

- D'autre part, il est connu que les facteurs alimentaires (alimentation riche en graisses par exemple), et les facteurs sociaux (cas des sujets assumant de grandes responsabilités professionnelles) jouent un rôle important.

- Enfin, l'hérédité a été incriminée; il n'est pas rare en effet que l'angine de poitrine et la mort subite frappent plusieurs membres d'une même famille. Ce fait, d'observation courante, suggère que l'hérédité intervient dans la genèse de ces accidents et par conséquent de leur cause majeure, l'athérosclérose coronarienne.

Mais l'étude précise de cette hérédité est difficile pour plusieurs raisons, inhérentes à la nature même de l'athérosclérose coronarienne:

1- Ses signes cliniques, tardifs, frappent surtout des sujets âgés dont les parents sont morts, et le dépistage de la maladie chez ces derniers dépend des souvenirs souvent imprécis des patients.

2- L'athérosclérose coronarienne résulte de l'action combinée de multiples facteurs, parmi lesquels il faut évaluer la part propre de l'hérédité. Or les facteurs acquis, surtout alimentaires et sociaux, ont une influence considérable qui tend à masquer les effets et à réduire les différences imputables à l'hérédité.

3- Le rôle éventuel de l'hérédité n'est certainement pas simple. Il est plausible en effet, que certaines caractéristiques anatomiques de l'arbre artériel coronarien, par exemple, soient héréditaires (5, 6, 18).

En fait, malgré la complexité du problème, les premières recherches systématiques ont généralement confirmé que l'hérédité joue un rôle appréciable dans la genèse de l'athérosclérose coronarienne (3, 6, 9, 12, 14, 17, 18, 19). Nous le confirmerons dans la première partie de cette étude.

D'autre part, il est certain que plusieurs conditions ou maladies réputées athérogènes sont aussi, en partie du moins, héréditaires: notamment l'hypertension artérielle (15), le diabète (13) et l'hypercholestérolémie. D'après certaines enquêtes, celle-ci semble devoir jouer un rôle prépondérant. (2).

Il était donc intéressant, sur le même échantillon de population d'étudier la liaison entre l'hérédité et un trouble déterminé du métabolisme des lipides, examen que nous aborderons dans la deuxième partie de cette étude.

En somme, le présent travail se propose de vérifier le

rôle et l'importance de l'hérédité en comparant les renseignements fournis par l'enquête familiale chez les sujets atteints et chez des sujets indemnes de signes cliniques d'athérosclérose coronarienne.

Cette étude est complétée par une analyse de la part des troubles du métabolisme des lipides dans cette hérédité.

-O-O-O-O-O-O-O-O-

I MATERIEL D'ETUDE.

294 hommes ont été examinés consécutivement au Laboratoire du Service de Cardiologie de l'Hôpital Boucicaut:

79 sont âgés de 30 à 39 ans.

80 de 40 à 49 ans.

88 de 50 à 59 ans.

et 47 de plus de 60 ans.

Tous ont subi un interrogatoire, un examen clinique complet, y inclus un examen complet de l'appareil cardiovasculaire,

- clinique,
- radioscopique,
- et électrique,

et divers examens biologiques (cf. 2ème partie). Les données cliniques permettent de les classer en deux catégories:

a) La première groupe 188 patients atteints d'une maladie par athérosclérose coronarienne (sujets A+),

caractérisée (8 , 11) par une angine de poitrine d'effort cliniquement évidente,

ou un infarctus du myocarde électriquement défini,

ou les deux associés.

L'âge moyen des sujets de cette catégorie est de 45,1 ans.

57 d'entre eux ont une hypertension artérielle, c'est-à-dire une tension maxima supérieure à 17 ou une minima supérieure à 10.

Les 131 autres ont une tension artérielle normale.

b) La deuxième catégorie groupe 106 patients indemnes de tout signe d'athérosclérose coronarienne cérébrale ou systémique (sujets A-)

Leur âge moyen est de 46,8 ans.

25 d'entre eux ont une hypertension artérielle et 81 n'en ont pas.*

-0-0-0-0-0-0-0-0-

* Parmi ces 81 patients non hypertendus, on compte:

- 21 cardiopathies rhumatismales,
- 23 cardiopathies diverses (dont 15 coeurs pulmonaires chroniques),
- 20 maladies diverses non cardiaques (tuberculose pulmonaire, bronchite chronique, cirrhose du foie),
- et 17 troubles métaboliques (dont 12 hypercholestérolémies).

II MODALITES DE L'ENQUETE FAMILIALE.

L'enquête familiale a toujours été faite par le même médecin et comporte une étude comparative de la fréquence des accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne,

- a) chez les parents des 188 sujets qui en sont atteints,
- b) chez les parents des 106 sujets indemnes.*

Cette étude repose exclusivement sur l'interrogatoire systématique des 294 patients.

Au cours de cet interrogatoire, il a été précisé;

1. L'âge et le sort des parents.

La mort subite a fait l'objet d'une question spéciale. Sous cette rubrique sont réunies les morts survenues inopinément en quelques minutes ou quelques heures chez un sujet valide, capable d'accomplir son travail, et quelles que soient les maladies dont il ait pu être atteint, y inclus l'angine de poitrine.

Enfin, nombre de morts, y inclus celles dues à une maladie ou un accident mal définis, ont, en raison de l'imprécision des réponses été classées "de cause inconnue", ou "cardiopathie indéterminée", lorsqu'il s'agissait de parents dits "cardiaques", sans précision.

2. Les maladies dont ils ont été éventuellement atteints au cours de leur vie.

notamment, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, les accidents neurologiques (ictus, comas, hémiplegies, états pseudo-bulbaires), l'hypertension artérielle. Ici encore, l'imprécision de nombreuses réponses a justifié une rubrique de "cardiopathies indéterminées."

Les données de cet interrogatoire ont permis de distinguer deux catégories de parents présumés athéroscléreux:

a) La première, groupe les parents présumés atteints ou morts d'une cardiopathie par athérosclérose coronarienne. Elle comporte les parents "dits" atteints d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde et ceux qui sont morts subitement.

b) La deuxième, groupe les parents atteints ou morts d'un accident neurologique suggestif d'une athérosclérose cérébrale.

* Au cours du même interrogatoire, des questions ont été posées systématiquement au malade sur sa fratrie, celle de ses parents, et sur ses grands-parents. Pour ces derniers, les données confirment celles obtenues pour les parents, mais sont trop incomplètes pour une analyse statistique.

(c'est-à-dire de ce que l'on tend à appeler aujourd'hui "accident vasculaire cérébral"), (ictus, hémiplégie, etc...).

L'hypertension artérielle est étudiée à part, sachant que l'hypertension peut être aussi bien une cause qu'une conséquence de l'athérosclérose.

Les données obtenues pour chaque famille ont d'abord été étudiées (une famille dite atteinte étant celle dans laquelle le père, la mère ou les deux sont touchés par la maladie).

Les données obtenues pour les pères et pour les mères ont ensuite été analysées séparément.

Un seuil de probabilité de 5 pour 100 ($p < 0,05$) a été exigé comme critère d'une différence significative.

-o-o-o-o-o-o-o-o-

RESULTATS.

Les accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne sont plus fréquents chez les parents des sujets atteints par cette maladie que chez ceux des sujets indemnes (Tableau I).

Cette différence est significative si l'on additionne séparément dans chaque groupe les familles dans lesquelles l'un ou l'autre des parents, ou les deux, ont un signe clinique d'athérosclérose coronarienne, et qu'on compare les pourcentages obtenus dans le groupe A+ (29%) et dans le groupe A- (19%).

Elle est très forte et très significative pour les mères (15% contre 5%.)

Elle est beaucoup moins nette pour les pères (18% contre 15%).

La même différence s'observe pour l'un et l'autre des critères choisis pour définir l'athérosclérose coronarienne: la mort subite survient chez 11% et l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde chez 22% des parents des sujets A+, alors que leurs fréquences chez les parents des sujets A- sont respectivement de 6% et de 14%. (Tableau II).

Au sein des groupes A+ et A-, la fréquence de l'athérosclérose coronarienne chez les parents n'est pas significativement différente si l'on compare les sujets hypertendus et non hypertendus (Tableau III).

Les accidents neurologiques (comas, ictus, hémiplésies), sont beaucoup plus fréquents chez les parents des sujets qui ont une athérosclérose coronarienne:

Ils s'observent chez 14% des parents des sujets A+ et chez 4% des parents des sujets A- (Tableau IV). Cette différence persiste même en tenant compte de l'hypertension artérielle.

Il n'a pas été trouvé de différences significatives pour la fréquence de l'hypertension artérielle (Tableau V), des cardiopathies dites "indéterminées" (Tableau VI), des morts de cause inconnue ou accidentelle; et pour l'âge moyen de la mort.

COMMENTAIRES.

Les accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne sont plus fréquents chez les parents des sujets atteints de cette maladie.

Ce fait, qui ressort clairement du présent travail, s'accorde avec les données recueillies par Gertler et White (6), Adlesberg, Parets et Boas (1), Russek et Zohman (14), ainsi qu'avec les données récemment publiées par Jouve et ses collaborateurs (9) et montre qu'un (ou plusieurs) des facteurs de l'athérosclérose coronarienne est bien transmis héréditairement.

Cependant, quoique significative, la différence de fréquence trouvée entre les parents des malades et ceux des témoins reste assez faible: en fixant à 1 la fréquence trouvée chez ces derniers, on trouve pour les parents des malades des proportions de 1,7 (Russek, 14) 1,8 (Gertler, 6) et 1,5 ici, avec les données du Tableau I.

Ces valeurs relativement faibles indiquent que le (ou les) facteurs héréditaires ne jouent pas dans l'athérosclérose un rôle unique ou prédominant et qu'ils interviennent au plus dans un tiers des cas.

L'importance bien connue des facteurs acquis (mode de vie, régime alimentaire ...) se trouve ainsi indirectement confirmée.

Quoique statistiquement limitée, la place de l'hérédité devient extrêmement importante dans certaines familles, où la mort subite * et l'angine de poitrine sont particulièrement fréquentes et précoces (Arbre généalogique 1).

De tels antécédents peuvent faire pencher la balance lorsqu'on hésite à attribuer à l'athérosclérose coronarienne une douleur thoracique ou une modification électrocardiographique.

La plus grande fréquence des accidents neurologiques chez les parents des sujets atteints d'une athérosclérose coronarienne confirme le rôle de l'hérédité dans la transmission de la maladie athéroscléreuse. Elle paraît indépendante de l'hypertension artérielle.

La différence observée au cours du présent travail entre les pères et les mères est plus inattendue. La plus grande fréquence de l'athérosclérose coronarienne chez les parents des sujets athéroscléreux est apparemment due en effet à ce que les mères de ces sujets sont trois fois plus souvent atteintes que celles des sujets non

* Cette possible "mort subite héréditaire" a déjà été signalée en 1908 par Gilbert et Baudoin (7), mais ne fut pas, à l'époque, attribuée à l'athérosclérose coronarienne.

athéroscléreux, alors que pour les pères, la différence est beaucoup plus réduite. Ce fait peut être rapproché des observations faites par Eppinger et Levine (3) en 1932, qui rapportent que les mères des malades meurent plus jeunes que les pères, mais il est en contradiction apparente avec les données de Gertler et White (6). Ces auteurs trouvent en effet en étudiant des sujets de moins de 40 ans que les manifestations de l'athérosclérose sont significativement plus fréquentes chez les pères des malades et que peu de mères sont atteintes.

Pour essayer d'expliquer ces faits contradictoires, il faut se rappeler que:

1. Le facteur héréditaire, présent dès la naissance, a le maximum de chances d'entrer en jeu le premier, si bien que son action sera surtout perceptible chez les sujets les plus précocement atteints par la maladie avant que les facteurs acquis ne dominent la scène.
2. Les accidents cliniques de l'athérosclérose sont plus tardifs chez la femme que chez l'homme, et on évalue couramment le décalage à une quinzaine d'années.

Ces considérations suggèrent que de simples différences d'âge des sujets étudiés peuvent expliquer les fréquences différentes trouvées d'une statistique à l'autre, pour l'athérosclérose chez les parents.

Si la population étudiée est jeune, comme celle de Gertler (âge moyen: 35 ans), on comprend que le facteur héréditaire soit surtout mis en évidence chez les pères qui sont seuls en âge d'être atteints par la maladie.

Si la population étudiée est, comme ici, plus âgée (âge moyen: 45 ans), le facteur héréditaire devient décelable chez les mères qui ont atteint l'âge habituel de la maladie.

Au contraire, sa présence est masquée chez les pères, plus âgés, par l'influence des facteurs athérogènes acquis accumulés.

Le présent travail donne une idée du rôle de l'hérédité dans la genèse de l'athérosclérose coronarienne. Mais il ne permet pas de préciser la place de l'hypertension artérielle comme facteur éventuel de cette hérédité. Certes, le rôle bien connu de l'hérédité dans cette maladie y est illustré par la fréquence plus grande de l'hypertension chez les parents des sujets hypertendus, qu'ils soient atteints ou non d'une athérosclérose coronarienne (Tableau VII). Mais la répartition égale de l'hypertension artérielle dans les groupes de sujets étudiés et son intrication avec les accidents cliniques de l'athérosclérose sont telles que les différences imputables à l'hérédité de l'athérosclérose paraissent ici indépendantes de l'hypertension. Ces différences sont au contraire expliquées en grande partie par l'intervention de facteurs biologiques (cf. deuxième partie).

Enfin, il faut tenir compte dans l'évaluation du rôle de l'hérédité dans l'athérosclérose coronarienne de plusieurs aspects techniques du présent travail.

1. Les caractères cliniques choisis pour définir l'athérosclérose coronarienne sont indirects, donc incertains. Cependant l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde sont généralement considérés comme les meilleurs, et l'on sait qu'ils traduisent une athérosclérose coronarienne occlusive dans plus de 95% des cas, si le rétrécissement aortique, l'aortite syphilitique et l'hypertension artérielle majeure * sont écartés (Lenègre et Coll, 8,11).

Quant à la mort subite, qui a été ajoutée aux critères précédents pour définir l'athérosclérose chez les parents, elle est due dans la majorité des cas à l'athérosclérose coronarienne (9). La bonne corrélation trouvée ici entre la fréquence de la mort subite et celle de l'angine de poitrine chez les parents des divers groupes est conforme à cette opinion (Tableau II).

2. Les réponses données par les malades interrogés sur leurs parents peuvent être influencés par le désir de trouver une explication à la maladie dont ils se savent atteints. Cependant, il ne semble pas que ce "biais" puisse expliquer les différences observées d'un groupe à l'autre, car la plupart des sujets qui les composent sont des cardiaques et ont de ce fait l'attention également éveillée.

En outre, contrairement à ce qu'il serait logique d'observer si ce biais jouait un rôle déterminant, il n'y a pas de différence significative dans le nombre des parents qui, dans chaque groupe, sont classés comme morts de cause inconnue ou accidentelle, ou comme atteints d'une cardiopathie de nature indéterminée. (Tableau VI).

3. Enfin, les divers groupes étudiés sont composés exclusivement de malades. Cela empêche d'en déduire sans réserve des données générales mais n'enlève pas leur signification aux différences trouvées entre ces groupes, qui sont comparables quant au sexe, à l'âge, au milieu social, et aux conditions de l'examen médical.

En outre, la présence parmi les sujets du groupe A- de patients atteints d'une maladie réputée athérogène (hypertension artérielle, troubles du métabolisme des lipides), ne pouvait que réduire les chances d'observer des différences se rapportant à l'hérédité de l'athérosclérose.

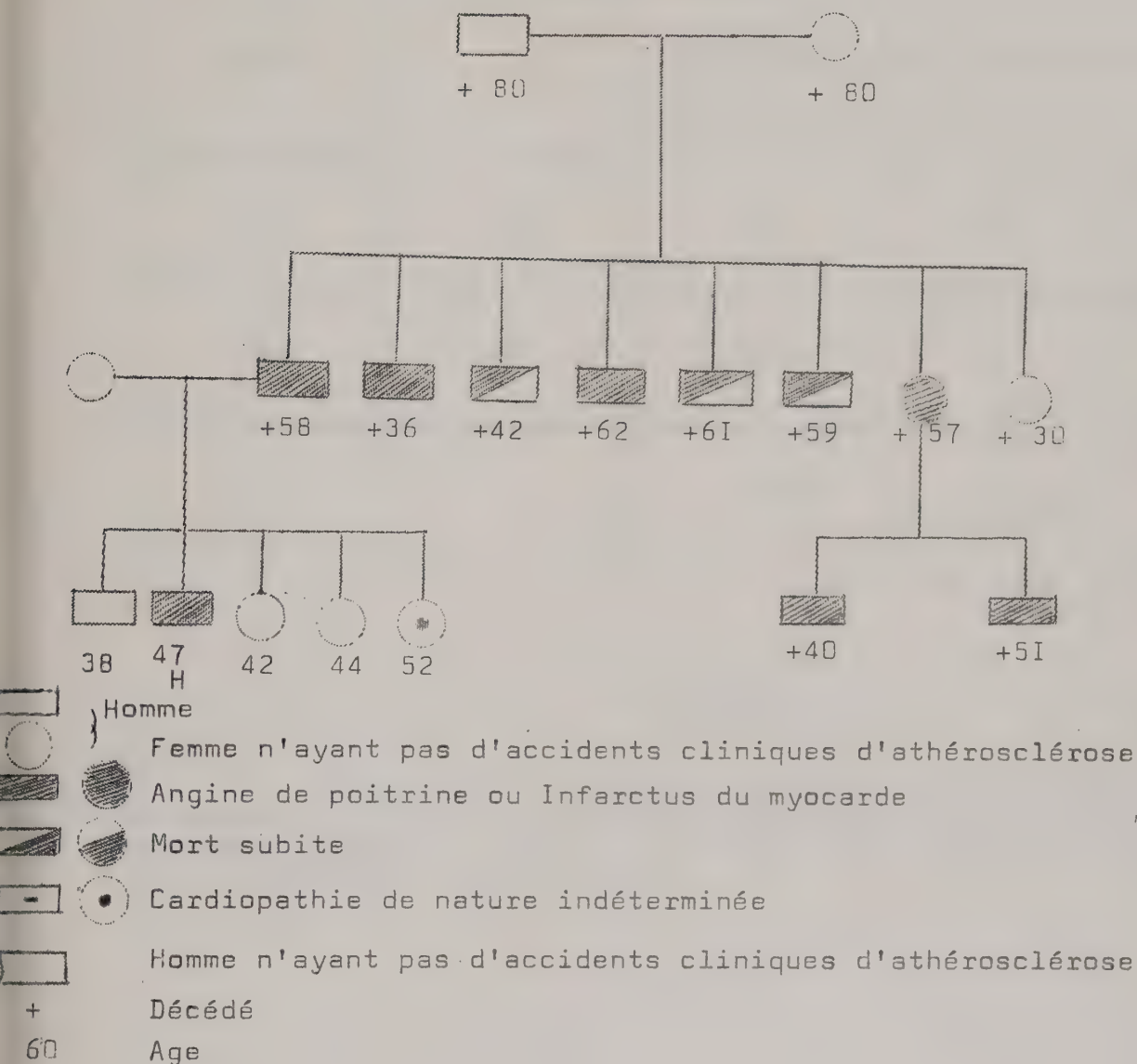
Compte tenu des réserves que ces critiques imposent, le rôle de l'hérédité dans l'athérosclérose coronarienne semble sérieusement établi.

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

* Les angines de poitrine avec hypertension n'ont pas été écartées dans ce travail, mais il s'agissait presque toujours d'hypertensions modérées et très rarement de "maladies hypertensives" vraies.

Arbre Généalogique n° I

- 27 -



Monsieur H..., 47 ans, a une angine de poitrine d'effort et une claudication intermittente ; sa cholestérolémie varie entre 2,8 et 4,8 g. p. 1000. Son père est mort à 58 ans d'angine de poitrine ; dans la fratrie du père on trouve 3 morts par angine de poitrine et 3 morts subites. Une soeur du patient a une " cardiopathie indéterminée ", 2 cousins germains sont morts d'angine de poitrine.

Sujets		Fréquence de l'Athérosclérose coronarienne (%) chez		
		Les parents *	Les pères	Les mères
A+	188	29	18	15
A-	106	19	15	5
p**	-	< 0,05	non significatif.	< 0,01

Tableau I

Fréquence des accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne chez les parents de sujets qui sont eux-mêmes touchés par cette maladie (sujets A+) et chez les parents de sujets qui en sont indemnes (sujets A-).

* Les fréquences inscrites dans cette colonne représentent les familles dans lesquelles le père, la mère, ou les deux parents sont atteints,

** Les différences sont significatives si $P \leq 0,05$

Sujets	Nombre	Fréquence (%) chez les parents de	
		l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde	La mort subite.
A +	188	22	11
A -	106	14	6

Tableau II

Fréquence des accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne et de la mort subite chez les parents des sujets qui ont une athérosclérose coronarienne (A+), et chez ceux des sujets qui n'en ont pas (A-)

Sujets	Nombre	Fréquence (%) de l'athérosclérose coronarienne chez		
		Les parents	Les pères	Les mères
A+ HTA+	57	30	16	16
HTA-	131	29	18	18
P	-	ns	ns	ns
A- HTA+	25	24	20	4
HTA-	81	16	14	5
P	-	ns	ns	ns

Tableau III

Fréquence des accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne chez les parents des 4 sous-groupes que la présence ou l'absence d'hypertension artérielle (HTA) permet de distinguer parmi les sujets A+ et A- .

Sujets	Nombre	Fréquence (%) des accidents neurologiques chez		
		Les parents	Les pères	Les mères
A+	188	14	9	6
A-	106	4	3	1
p	-	<0,01	ns	<0,05

Tableau IV

Fréquence des accidents neurologiques chez les parents des sujets qui ont une athérosclérose coronarienne (A+) et chez les parents des sujets qui n'en ont pas (A -).

Sujets	Nombre	Fréquence (%) de l'hypertension artérielle chez		
		Les parents	Les pères	Les mères
A+	188	22	6	19
A-	106	18	7	13
p	-	ns	ns	ns

Tableau V

Fréquence de l'hypertension artérielle chez les parents des sujets qui ont une athérosclérose coronarienne (A+) et chez les parents des sujets qui n'en ont pas (A-).

Sujets	Nombre	Fréquence (%) chez les parents des Cardiopathies indéterminées Mort de cause inconnue ou d'accident	
A+	188	10	38
A-	106	7	44
P	-	ns	ns

Tableau VI

Fréquence des cardiopathies indéterminées et des morts de cause inconnue ou accidentelle chez les parents des sujets qui ont une athérosclérose (A+) et chez les parents des sujets qui n'en ont pas (A-).

Sujets	Nombre	Fréquence (%) de l'hypertension artérielle chez		
		Les parents	Les pères	Les mères
A+ HTA+	57	30	9	25
HTA-	131	19	5	16
P	-	< 0,05	ns	ns
A- HTA+	25	36	24	24
HTA-	81	12	2	10
P	-	< 0,01	< 0,01	ns

Tableau VII

Fréquence de l'hypertension artérielle chez les parents des 4 sous-groupes que la présence ou l'absence d'hypertension artérielle (HTA) permet de distinguer parmi les sujets A+ et A-.

Comparer avec le tableau III.

DEUXIEME PARTIE.

Rôle des troubles du Métabolisme des lipides.

Les accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne sont plus fréquents chez les parents des sujets qui en sont atteints que chez les parents des sujets (de même âge et de même sexe), qui en sont indemnes.

Ce fait, clairement démontré dans la première partie de ce travail indique que l'hérédité joue un rôle appréciable dans la genèse de cette maladie.

L'étude des modalités de cette influence héréditaire doit tenter de répondre à deux questions principales.

La première: Quelles sont la nature et l'importance du (ou des) facteurs athérogènes responsables ?

La seconde: Quel est le mode de transmission génétique du (ou des) caractères héréditaires qui interviennent dans la genèse de l'athérosclérose ?

Seule la réponse à la première de ces deux questions sera recherchée ici.

Parmi les nombreux facteurs de l'athérosclérose coronarienne plusieurs sont aussi connus pour être dans une certaine mesure soumis aux lois de l'hérédité. Il en est ainsi de l'hypertension artérielle, du diabète, et certains troubles du métabolisme des lipides générateurs d'hypercholestérolémie.

La part exacte de l'hypertension comme facteur héréditaire de l'athérosclérose coronarienne n'a pu encore être précisée, parce-qu'elle peut aussi bien être une cause qu'une conséquence de l'athérosclérose et qu'elle se trouve étroitement intriquée avec elle.

La part du diabète, qui est un facteur évident d'athérosclérose coronarienne et qui est certainement dans une large mesure héréditaire, n'a pas non plus été précisée jusqu'à présent. La part des troubles du métabolisme des lipides a été plus étudiée et plusieurs travaux (2, 3, 10, 16, 22) ont souligné la grande fréquence de l'angine de poitrine et de l'infarctus du myocarde précoce dans les familles des sujets atteints d'hypercholestérolémie essentielle xanthomateuse.

Le présent travail a pour but de rechercher d'éventuelles différences dans la fréquence des accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne chez les parents des diverses catégories de sujets atteints d'angine de poitrine que les données de la lipidémie permettent de distinguer .

Les 188 sujets atteints d'angine de poitrine étudiés ici ont été au cours du précédent travail comparés à 106 sujets indemnes d'athérosclérose coronarienne.

Matériel d'Etude et Méthodes.

188 hommes atteints d'une maladie par athérosclérose coronarienne caractérisée par une angine de poitrine d'effort, un infarctus du myocarde, ou les deux associés, ont été examinés consécutivement au Laboratoire du Service de Cardiologie de l'Hôpital Boucicaut. Ces sujets constituent le groupe A+ déjà étudié dans la première partie de ce travail. 57 d'entre eux ont une hypertension artérielle.

Leur âge moyen est de 45,1 ans:

34 sont âgés de 30 à 39 ans,
59 de 40 à 49,
60 de 50 à 59,
et 35 ont plus de 60 ans.

Tous ont subi, en plus de l'interrogatoire et de l'examen clinique, une analyse du sang veineux prélevé à 9 heures du matin à jeun.

Cette analyse a comporté systématiquement:

Le dosage du cholestérol total (Grigaut, 11)
des lipides tertiaux (Delsal, 7)
des acides gras estérifiés (Jarrier & Polonovski, 12)
des phospholipides (Macheboeuf, 14)
du carotène et de la vitamine A (Embree & Coll, 9)
du test de kunkel phénol (Kunkel, 13)

Elle a été complétée:

a) Dans tous les cas par une électrophorèse sur papier suivie de la coloration des protéines et des lipides (Swahn, 18), faite avec le sérum prélevé avant et 15 minutes après l'injection de 25 mg d'héparine pour détecter les fractions "héparino-sensibles" (4).

b) Dans 122 cas par une épreuve d'hypervitaminémie A provoquée par voie orale (6).

Les données biologiques ainsi obtenues ont permis de classer les 188 patients en 5 groupes qui diffèrent essentiellement par l'état de la lipidémie.

- Le groupe I compte 35 sujets (âge moyen: 44,2 ans), dont la lipidémie à jeun est strictement normale, et qui semblent indemnes de tout trouble métabolique décelable.

- Le groupe II compte 32 sujets (âge moyen: 45,9 ans), qui ont les signes biologiques de l'hypercholestérolémie essentielle: sérum clair, augmentation prédominante du cholestérol total, (entre 3 et 6 g pour 1000), et des 8 lipoprotéines insensibles à l'héparine, hypervitaminémie A provoquée normale.

Ce groupe comporte 22 formes majeures avec xanthomes des tendons et 10 formes mineures sans xanthomes.

- Le groupe III compte 57 sujets (âge moyen: 42,5 ans) qui ont les signes biologiques de l'hyperlipémie essentielle (5) dont:

a) 11 formes majeures, caractérisées par un sérum laiteux, une augmentation des acides gras estérifiés et des lipoprotéines héparino sensibles, une hypervitaminémie A provoquée très intense et très prolongée, et,

b) 46 formes frustes (moyennes ou mineures) caractérisées par un syndrome biochimique plus ou moins atténué avec présence constante de lipoprotéines héparino sensibles et surtout une hypervitaminémie A provoquée nettement supérieure à la normale.

- Le groupe IV compte 54 sujets (âge moyen: 47,1 ans), qui ont une hyperlipidémie atypique dont les caractères diffèrent de ceux des deux catégories précédentes.

Le groupe V compte 10 sujets diabétiques.

L'enquête familiale comporte exclusivement un interrogatoire systématique des 188 patients, selon des modalités déjà décrites.

Elle a permis de distinguer deux catégories de parents présumés athéroscléreux.

a). La première groupe les parents présumés atteints ou morts d'une cardiopathie par athérosclérose coronarienne. Elle comporte les parents "dits" atteints d'angine de poitrine, ou d'infarctus du myocarde, et ceux qui sont morts subitement.

b) La deuxième groupe les parents atteints ou morts d'un accident neurologique suggestif d'une athérosclérose cérébrale (ictus, hémiplegie, etc...).

Des renseignements se rapportant à l'hypertension artérielle et au diabète ont également été obtenus.

Les données obtenues pour chaque famille ont d'abord été étudiées (une famille dite atteinte étant celle dans laquelle le père, la mère, ou les deux, sont touchés par la maladie). Les données

obtenues pour les pères et pour les mères ont ensuite été analysées séparément. Un seuil de probabilité de 5 pour 100 ($p < 0,05$) a été exigé comme critère d'une différence significative.

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

RESULTATS.

Les accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne sont significativement plus fréquents chez les parents des sujets qui ont une hypercholestérolémie essentielle. Si l'on additionne les familles dans lesquelles l'un ou l'autre des parents, ou les deux, sont atteints on trouve en effet une fréquence de 56% d'accidents en cas d'hypercholestérolémie essentielle contre 26% en cas de lipidémie normale, 26% en cas d'hyperlipémie essentielle et 21% en cas d'hyperlipidémie atypique (Tableau I).

Ce fait s'observe aussi si l'on étudie séparément les pères et les mères (Tableau I), et si l'on distingue les formes mineures de l'hypercholestérolémie essentielle (44% d'accidents chez les parents) ou les formes majeures (61%).

Les différences que l'on constate entre les autres groupes sont minimes.

La fréquence des accidents neurologiques est plus grande chez les parents des sujets atteints d'une hypercholestérolémie essentielle (16%), ainsi que chez les parents des sujets atteints d'une hyperlipidémie atypique (17%), que chez ceux des sujets à lipidémie normale (11%), ou atteints d'une hyperlipémie essentielle (12%), mais ces différences ne sont pas significatives. (Tableau II).

La fréquence de l'hypertension artérielle est à peu près semblable chez les parents des divers groupes de sujets étudiés (Tableau II).

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

COMMENTAIRES.

Ce travail confirme le rôle que l'hypercholestérolémie essentielle joue dans l'hérédité de l'athérosclérose coronarienne. C'est ce trouble métabolique qui paraît être la cause de la plus grande fréquence des accidents trouvés précédemment chez les parents des sujets A+ (29%), par rapport aux parents des sujets A- (19%).

En comparaison, les autres hypercholestérolémies (hyperlipémie essentielle, hyperlipidémie atypique), paraissent jouer un rôle effacé.

Cette influence de l'hypercholestérolémie essentielle est conforme aux faits déjà connus, à savoir:

- a) La plus grande fréquence de l'angine de poitrine et de l'infarctus du myocarde dans les familles des sujets qui en sont atteints.
- b) Le caractère héréditaire de ces hypercholestérolémies qui semblent se transmettre selon un mode dominant, le rôle joué par l'hypercholestérolémie essentielle est particulièrement frappant dans certaines familles dont de nombreux membres sont atteints jeunes par l'angine de poitrine ou meurent subitement (Arbres généalogiques 2 - 3 - et 4).

C'est à l'hypercholestérolémie essentielle familiale qu'il faut penser d'abord lorsqu'un patient a des antécédents familiaux d'angine de poitrine ou de mort subite précoce. Inversement, lorsqu'un patient a des stigmates cliniques (xanthomes des tendons) et biologiques, de l'hypercholestérolémie familiale, il faut rechercher:

- a) Les antécédents familiaux d'athérosclérose coronarienne.
- b) Chez ses frères et soeurs, et surtout chez ses enfants, les stigmates de la maladie.

Ce dépistage systématique sera le premier pas d'une éventuelle thérapeutique préventive de l'athérosclérose.

Bien qu'elle paraisse prédominante, la part de l'hypercholestérolémie essentielle dans l'hérédité de l'athérosclérose coronarienne, n'exclut pas l'influence d'autres facteurs, et notamment de l'hypertension artérielle (1, 15, 17, 19, 20), du diabète, de l'hyperlipémie essentielle (3) voire d'une prédisposition artérielle (8).

Enfin, il faut se rappeler que l'hérédité n'est pas la cause majeure de l'athérosclérose coronarienne et que son influence est statistiquement moindre que celle des facteurs acquis. En première approximation on peut estimer que l'hypercholestérolémie familiale joue un rôle plus ou moins important dans 15% des cas d'athérosclérose coronarienne.

Sujets A+ classés selon les données de la lipidémie	N	Fréquence (%) de l'athérosclérose coronarienne chez		
		Les parents *	Les pères	Les mères
1. Lipidémie normale	35	26	20	9
2. Hypercholestérolémie essentielle	32	56	41	22
3. Hyperlipémie essentielle	57	26	12	16
4. Hyperlipidémie atypique	54	21	13	15
Totaux	178	29	18	15
p**	-	< 0,01	< 0,05	ns

Tableau I

Fréquence de l'athérosclérose coronarienne chez les parents de 178 sujets atteints par cette maladie (Sujets A+) et répartis en 4 catégories selon l'état de leur lipidémie. Les résultats obtenus pour la 5ème catégorie (10 diabétiques) ne sont pas utilisés en raison du trop petit nombre des cas.

* Les fréquences inscrites dans cette colonne représentent celles des familles dans lesquelles le père, la mère, ou les deux parents sont atteints.

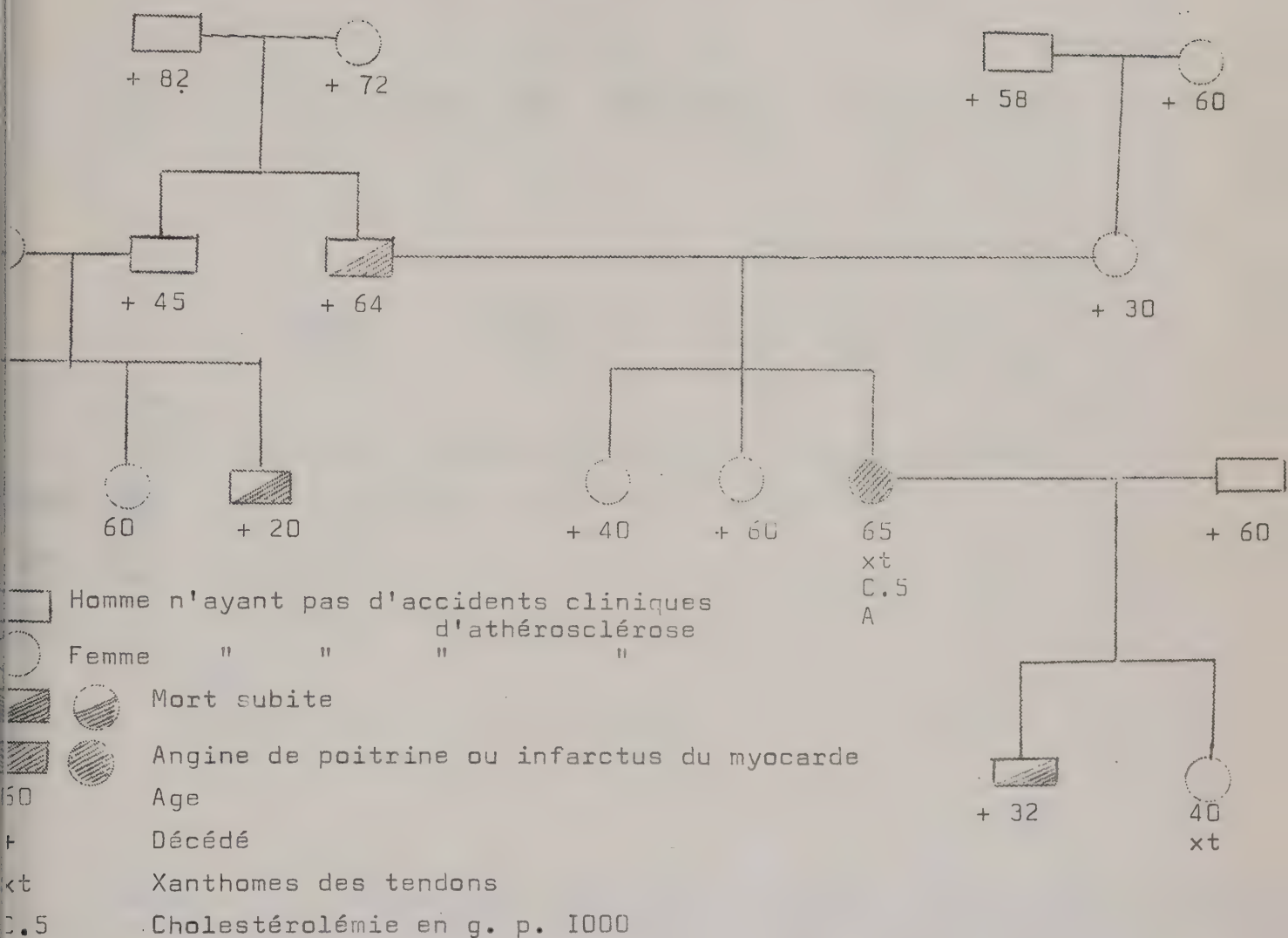
** P est calculé ici pour les différences entre les catégories biologiques 1 et 2. Les autres différences observées ne sont pas significatives.

Sujets A+ classés selon les données de la lipidémie	N	Fréquence (%) chez les parents	
		de l'hypertension artérielle	des accidents neurologiques
1. Lipidémie normale	35	23	11
2. Hypercholestérolémie essentielle	32	19	16
3. Hyperlipémie essentielle	57	19	12
4. Hyperlipidémie atypique	54	28	17
Totaux	178	23	14
P	-	ns	ns

Tableau II

Fréquence de l'hypertension artérielle et des accidents neurologiques chez les parents de 178 sujets atteints par cette maladie (sujets A+) et répartis en 4 catégories selon les données de leur lipidémie.

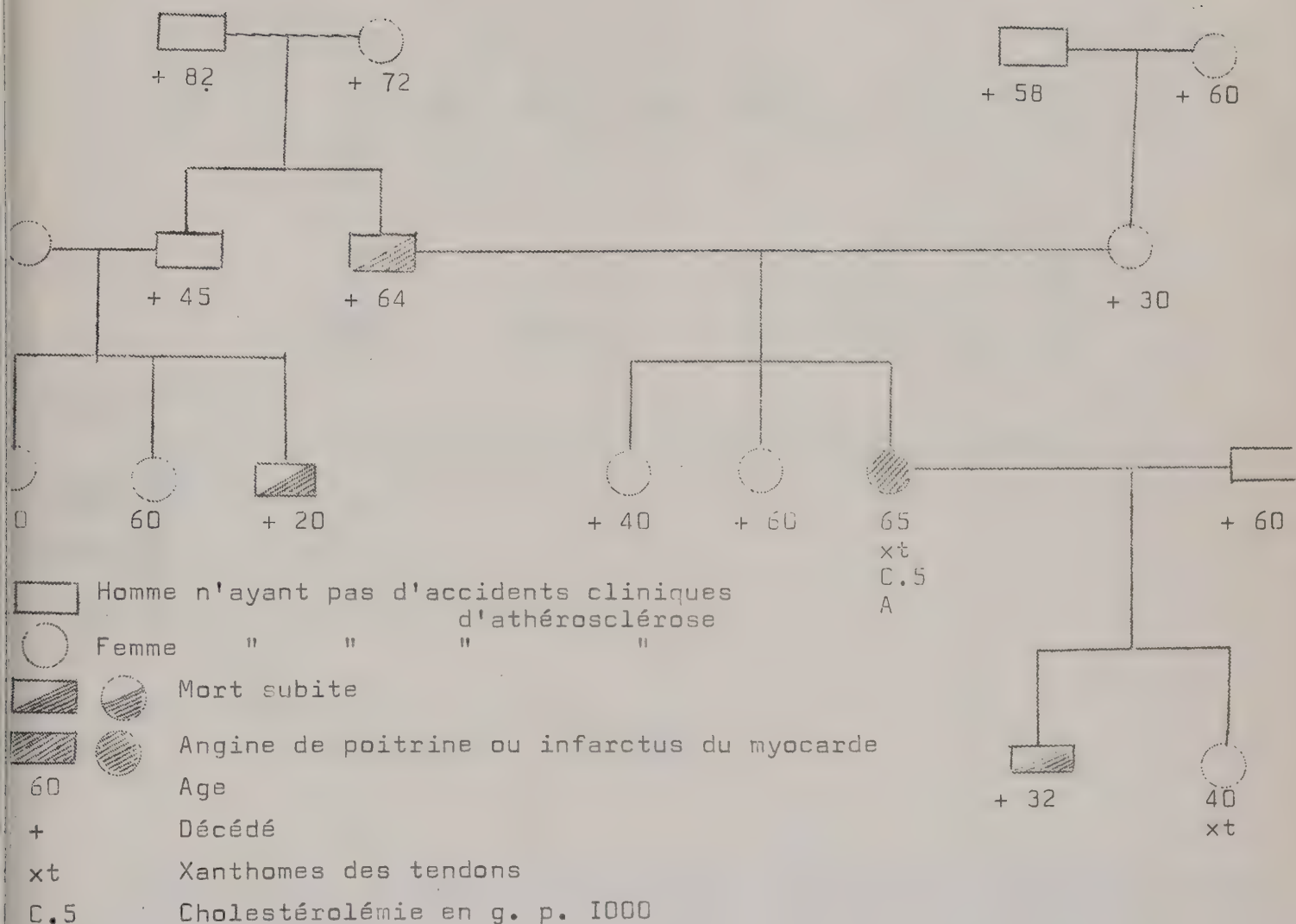
Arbre généalogique n° 2



Madame A..., 65 ans, est atteinte d'une angine de poitrine, d'un infarctus du myocarde, elle a des xanthomes des tendons, et sa cholestérolémie est supérieure à 5 g. p. 1000, stable dans un sérum clair. Sa fille, 40 ans, a des xanthomes des tendons. Son fils est mort subitement à 32 ans. Une soeur est morte à 40 ans d'angine de poitrine. Son père est mort subitement à 64 ans. Le fils d'un oncle paternel est mort subitement à 20 ans.

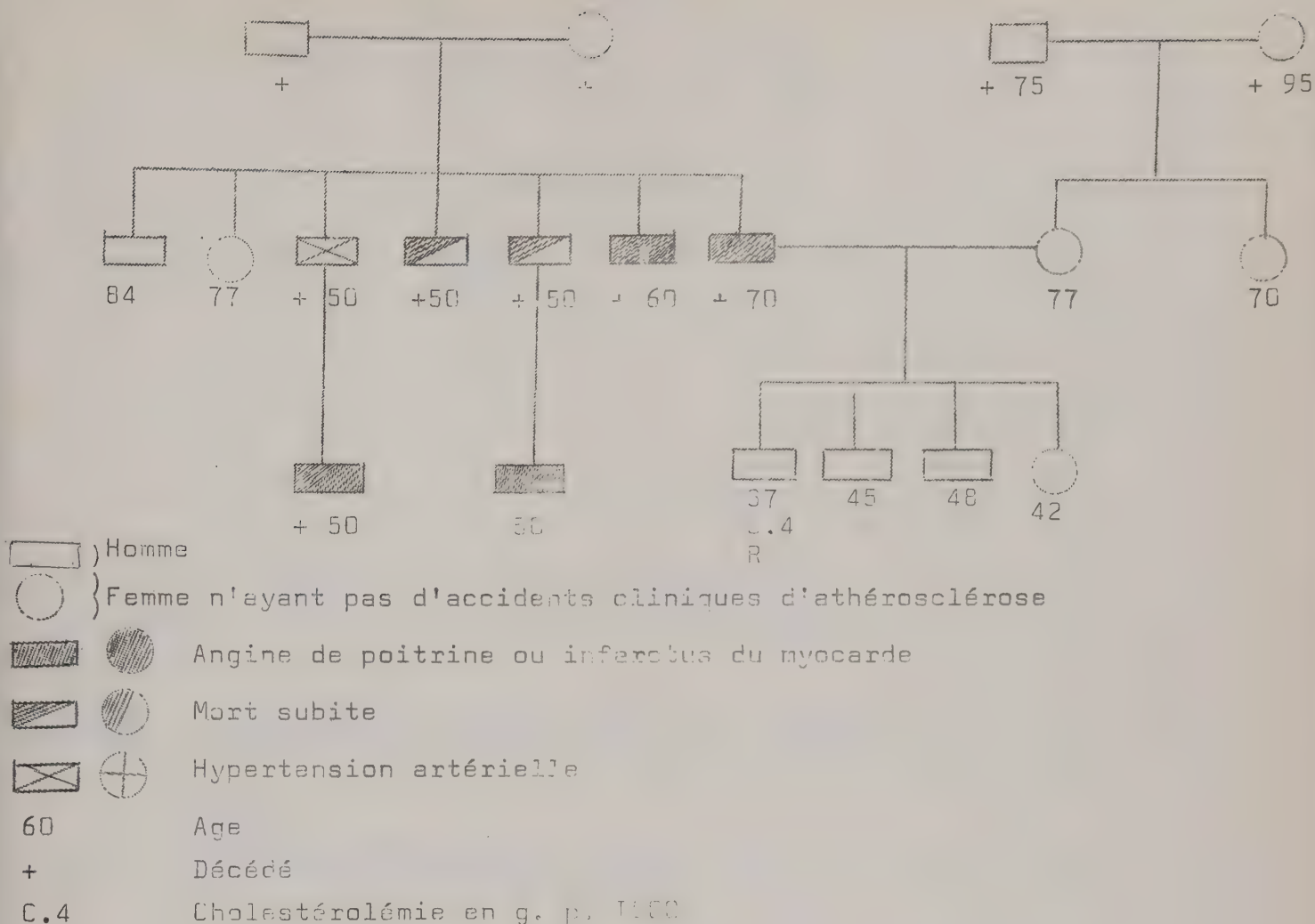
La présence de xanthomes des tendons avec hypercholestérolémie chez deux des membres de la famille permet d'attribuer cette hérédité à une hypercholestérolémie familiale xanthomateuse. On peut ici parler de mort subite héréditaire.

Arbre généalogique n° 2



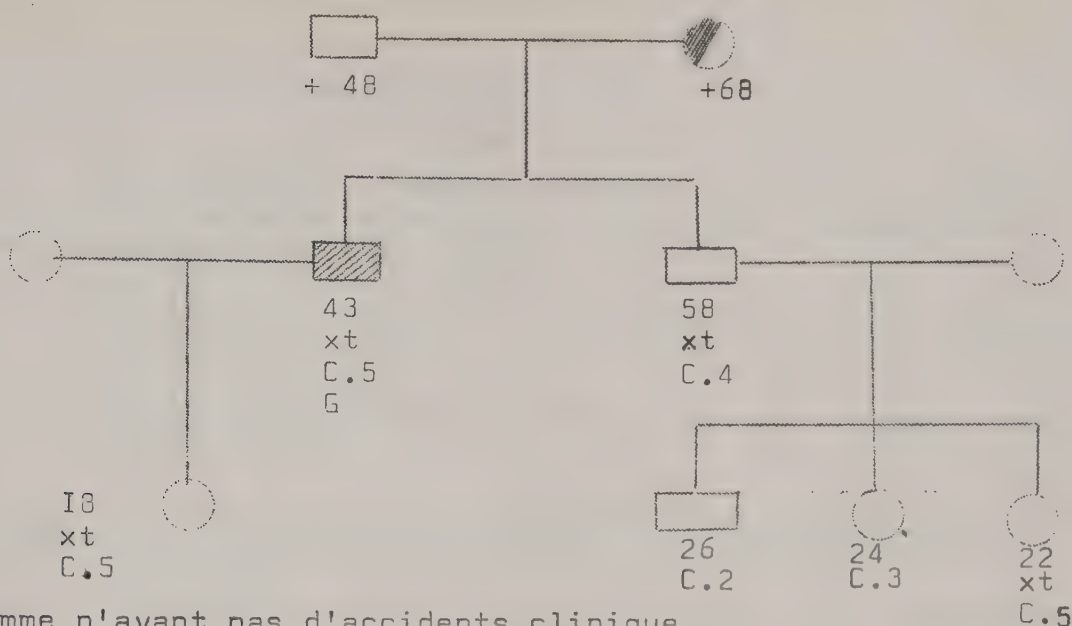
Madame A..., 65 ans, est atteinte d'une angine de poitrine, d'un infarctus du myocarde, elle a des xanthomes des tendons, et sa cholestérolémie est supérieure à 5 g. p. 1000, stable dans un sérum clair. Sa fille, 40 ans, a des xanthomes des tendons. Son fils est mort subitement à 32 ans. Une soeur est morte à 40 ans d'angine de poitrine. Son père est mort subitement à 64 ans. Le fils d'un oncle paternel est mort subitement à 20 ans.

La présence de xanthomes des tendons avec hypercholestérolémie chez deux des membres de la famille permet d'attribuer cette hérédité à une hypercholestérolémie familiale xanthomateuse. On peut ici parler de mort subite héréditaire.



Monsieur R... 37 ans, est examiné à l'occasion d'une paralysie faciale périphérique ; il a un arc cornéen et une hypercholestérolémie à 4g. p. 1000 stable à plusieurs examens, dans un sérum clair, sans augmentation associée des triglycérides. L'enquête familiale révèle que son père est mort à 70 ans d'angine de poitrine. Parmi les 5 oncles paternels : 2 sont morts subitement à 50 ans ; 1 est mort d'infarctus du myocarde à 60 ans ; 1 hypertendu est mort à 50 ans. Parmi les cousins germains : 1 est atteint d'angine de poitrine à 50 ans ; 1 est mort d'infarctus du myocarde à 50 ans.

L'hypercholestérolémie trouvée chez Monsieur R... permet de supposer que les accidents coronariens observés dans cette famille sont dus à une hypercholestérolémie familiale (forme fruste de l'hypercholestérolémie essentielle xanthomateuse).



Homme n'ayant pas d'accidents cliniques d'athérosclérose.
 Femme " " " "
 Mort subite
 Angine de poitrine ou infarctus du myocarde

60 Age
 + Décédé
 x t Xanthomes des tendons
 C.5 Cholestérolémie en g. p. 1000.

Monsieur G... 43 ans a eu son premier infarctus du myocarde à 32 ans, il a des xanthomes des tendons et une cholestérolémie très stable autour de 5 g.p. 1000 dans un sérum clair. Sa fille, 18 ans, a des xanthomes des tendons et une cholestérolémie à 5 g. p. 1000. Sa mère est morte à 68 ans d'angine de poitrine. Son frère aîné, 58 ans, a des xanthomes et une cholestérolémie à 4 g. p. 1000. Parmi les 3 enfants du frère : le fils est normal, les 2 filles âgées de 22 et 24 ans ont une hypercholestérolémie et l'une a des xanthomes des tendons.

CONCLUSIONS.

I. Le rôle de l'hérédité dans la genèse de l'athérosclérose coronarienne est étudié dans une première partie en comparant la fréquence de cette maladie

- a) chez les parents de 188 hommes qui en sont atteints (sujets A+) et
- b) chez les parents de 106 hommes qui en sont indemnes (sujets A-).

L'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et la mort subite sont les critères de l'athérosclérose coronarienne.

Ces accidents sont significativement plus fréquents chez les parents des sujets A+ (29%), que chez ceux des sujets A- (19%) et la différence est très forte pour les mères (15% contre 5%), beaucoup moins nette pour les pères (18 contre 15%).

Les "accidents vasculaires cérébraux", couramment attribués à l'athérosclérose des artères cérébrales, sont aussi significativement plus fréquents chez les parents des sujets A+ (14%) que chez ceux des sujets A- (4%).

Enfin toutes ces différences sont indépendantes de la présence ou de l'absence d'hypertension artérielle chez les malades étudiés.

Ces données confirment le rôle joué par l'hérédité dans la genèse de l'athérosclérose coronarienne. Mais elles montrent aussi que son influence n'est généralement pas prédominante: majeure dans certaines familles, elle joue dans beaucoup un rôle plus effecé.

II. Le rôle des troubles du métabolisme des lipides dans

l'hérédité de l'athérosclérose coronarienne a été étudié dans une deuxième partie chez 188 hommes atteints d'une angine de poitrine d'effort ou d'un infarctus du myocarde que les données biologiques permettent de diviser en 5 catégories:

- 1. Lipidémie normale (35 cas).
- 2. Hypercholestérolémie essentielle (32 cas dont 22 formes majeures avec xanthomes des tendons,
- 3. Hyperlipémie essentielle (57 cas dont 10 formes majeures caractérisées par un sérum laiteux à jeun),
- 4. Hyperlipidémie atypique (54 cas).
- 5. Diabète (10 cas).

Les accidents cliniques de l'athérosclérose coronarienne (angine de poitrine, infarctus du myocarde et mort subite) sont beaucoup plus fréquents chez les parents des sujets de la 2^{ème} catégorie,

atteints d'une hypercholestérolémie essentielle (56%) que chez ceux des autres catégories de sujets (21 à 26%).

Les accidents neurologiques sont un peu plus fréquents chez les parents des sujets de la 2ème et de la 4ème catégorie.

Enfin, la fréquence de l'hypertension artérielle ne diffère pas notablement d'une catégorie à l'autre.

Ces résultats soulignent la part importante jouée par l'hypercholestérolémie essentielle dans le mécanisme héréditaire de l'athérome coronarien.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

- 1.- ADLESBERG, D.; PARETS, A.D. et BOAS, E.P.
Genetics of atherosclerosis: studies of families and unselected patients with coronary artery disease under the age of fifty years.
J.A.M.A., 141: 246, 1949.
- 2.- BOAS, E.P. et ADLESBERG, D.
Familial hypercholesterolemia (xanthomatosis) and atherosclerosis.
J. Mt Sinai Hosp., 12: 84, 1945.
- 3.- EPPINGER, E.C. et LEVINE, S.A.
Angina pectoris.
Arc. Int. Med., 53: 120, 1934.
- 4.- EPSTEIN, F.H.; BLOCK, W.D.; HAND, E.A. et FRANCIS, T.
Familial hypercholesterolemia, xanthomatis and coronary heart disease.
Am. J. Med., 26: 39, 1959.
- 5.- FROMENT, R.; GUINET, P.; VIGNON, G. et MARTIN, N.
Angor coronarien athéromateux à début précoce et à évolution parallèle chez des jumeaux.- Arch. Mal. Coeur, 38: 260, 1945.
- 6.- GERTLER, M.M. et WHITE, P.D.
Coronary heart disease in young adults.
Harvard Un. Press, Cambridge, Mass., 1954.
- 7.- GILBERT, A. et BAUDOUIN, A.
La mort subite héréditaire. Presse Médicale, 16: 761, 1908.
- 8.- HIMBERT, J.; LENEGRÉ, J. et PHITOUSSI, A.
Les causes de l'infarctus du myocarde. Etude anatomo-clinique d'après 828 autopsies. Bull. Soc. Médec. Hôp. Paris, 75: 693, 1959.
- 9.- MALFROY, P.; MALATERRE, H.; BOURDE, C.; MEDVEDOWSKY, J.L. et JOUVE, A.
Aspects du facteur héréditaire dans les coronaropathies, les artériopathies des membres inférieurs et l'hypertension artérielle.
Arch. Mal. Coeur; Suppl. 2. Rev. Ather., p.26, 1961.
- 10.- LENEGRÉ, J.
Les cardiopathies par athérosclérose coronarienne.
Rev. Prat., VIII p.1717, 1959.
- 11.- LENEGRÉ, J.; HIMBERT, J. et CORCONDILAS, A.
Les lésions anatomiques de l'angine de poitrine commune.
Arch. Mal. Coeur, 51: 482, 1958.
- 12.- MUSSER, J.H. et BARTON, J.C.
The familial tendency of coronary disease.
Am. Heart J., 7: 45, 1931.

- 13.- RINZLER, S.H.
The clinical aspects of atherosclerosis.
Charles C. Thomas, Springfield, III., 1957.
- 14.- RUSSEK, M.I. et ZOHMAN, B.L.
Relative significance of heredity, diet and occupational stress
in coronary heart disease of young adults.
Am. J. Med. Sc., 235: 266, 1958.
- 15.- THOMAS, C.B.
The heritage of hypertension.
Am. J. Med. Sc., 224: 367, 1952.
- 16.- THOMAS, C.B.
Characteristics of individuals as guide posts to the prevention
of heart disease.
Ann. Int. Med., 47: 389, 1957.
- 17.- THOMAS, C.B., et COHEN, B.H.
The familial occurrence of hypertension and coronary artery disease
with observations concerning obesity and diabetes.
Ann. Int. Med., 42: 90, 1955.
- 18.- WHITE, P.O.
The genes, the heart and destiny.
New England J. Med., 256: 965, 1957.
- 19.- WHITE, P.O.
The importance of heredity in coronary heart disease.
Circulation, 22: 296, 1960.

-0-0-0-0-0-0-0-0-

BIBLIOGRAPHIE - 2ème partie.

- 1.- ACKERMAN, R.F.; DRY, R.B. et EDWARDS, J.E.
Relationship of various factors to degree of coronary atherosclerosis in women. *Circulation*, 1: 1345, 1950.
- 2.- ADLESBERG, D. et SCHAEFFER, L.E.
The interplay of heredity and environment in the regulation of circulating lipids and in atherosclerosis. *Am. J. Med.*, : 1, 1959.
- 3.- ALVORD, R.M.
Coronary heart disease and xanthoma tuberosum.
Associated hereditary hyperlipemia: study of thirty affected persons in a family.
Arch. Inter. Med., 84: 1002, 1949.
- 4.- BEAUMONT, J.L.
Les lipoprotéines sériques héparino-sensibles.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 4: 597, 1959.
- 5.- BEAUMONT, J.L.; BEAUMONT, V. et LENEGRÉ, J.
Les critères de l'hyperlipémie essentielle.
Rev. Ather., 1: 97, 1959.
- 6.- BEAUMONT, J.L. et ARDAILLOU, R.
L'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 4: 40, 1959.
- 7.- DELSAL, J.L.
Nouveau procédé d'extraction des lipides du sérum par le méthyl.
Applications aux microdosages du cholestérol total, des phospho-aminolipides et des protéides.
Bull. Soc. Chim. Biol., 26: 99, 1944.
- 8.- DOCK, W.
The predilection of atherosclerosis for the coronary arteries.
J.A.M.A., 131: 875, 1956.
- 9.- EMBREE, N.D.; ANES, S.R.; LEHMAN, R.V. et HARRIS, P.L.
Determinations of vitamin A. In GLICK, *Methods of biochemical analysis*.
New York, Interscience, 1957.
- 10.- FREZAL, J. et REY, Y.
La génétique des hypercholestérolémies et des hyper lipémies.
C.R. du Colloque International sur le Cholestérol, Paris 1961 p.31.
- 11.- GRIGAUT, A.
Procédé de dosage colorimétrique de la cholestérine dans l'organisme.
C.R. Soc. Biol., 68: 691, 1910.

- 12.- JARRIER, M. et POLONOVSKI, J.

Méthode de dosage des acides gras estérifiés et son application au sérum sanguin.

Bull. Soc. Chim. Biol., 37: 495, 1955.

- 13.- KUNKEL, H.; AHRENS, E. et EISENMENGER, W.

Application of turbidimetric methods for estimation of gamma globulin and total lipids to the study of patients with liver diseases. Gastroenterology, 11: 499, 1948.

- 14.- MACHEBOEUF, M. et DELSAL, J.

Sur le dosage de très petites quantités de phosphore dans les matières organiques. Bull. Soc. Chim. Biol., 25: 116, 1943.

- 15.- MASTER, A.M.; DACK, S. et JAFFE, H.L.

Age, sex and hypertension in myocardial infarction due to coronary occlusion.

Arch. Int. Med., 64: 767, 1939.

- 16.- PIPER, J. et GRNILD, L.

Essential Familial hypercholesterolemia and xanthomatosis.

Follow up study of twelve Danish families.

Am. J. Med., 21: 34, 1955.

- 17.- RUSSEK, M.I.

Role of heredity, diet and emotionnal stress in coronary heart disease.

J.A.M.A., 171: 508, 1959.

- 18.- SWAHN, B.

A method for localisation and determination of serum lipids after electrophoretical separation on filterpaper.

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 4: 98, 1952.

- 19.- THOMAS, C.B.

Observations on some possible precursors of essential hypertension and coronary artery disease.

Bull. John Hopkins Hosp., 89: 419, 1951.

- 20.- THOMAS, C.B.

Observations on some possible precursors of essential hypertension and coronary artery disease. V. Hypercholesterolemia in healthy young adults.

Am. J. Med. Sc., 232: 389, 1956.

- 21.- TOURAINE, A.

L'hérédité en médecine.

Masson, Paris 1955.

- 22.- WILKINSON, C.F. Jr.; HAND, E.A. et FLIEGELMAS, M.T.

Essential familial hypercholesterolemia.

Ann. Int. Med., 29: 676, 1948.

Vu, le Président de thèse

Monsieur le Professeur J. LENEGRÉ

Vu, le Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur **de** l'Académie de Paris

J. SARRAILH

